

Сведения о выполненных работах и полученных научных результатах  
в период с 29.07.2023 г. по 30.06.2024 г.

по проекту **«Осаждение макроциклических соединений на поверхность сплавов никелида титана для высвобождения инкапсулированных лекарств и ускоренной индукции биологических тканей»**,  
поддержанному Российским научным фондом

Соглашение № 22-72-10037

Руководитель: Байгонакова Гульшарат Аманболдыновна, канд. физ.-мат. наук

Биосовместимые материалы, способные одновременно выполнять функцию длительно функционирующего имплантата и остеозамещающего носителя, насыщенного лекарственными препаратами (ингибиторами воспаления, антибиотиками) делают терапию более эффективной с минимальными побочными эффектами для пациентов. В настоящее время широкую актуальность приобретают способы модифицирования поверхности насыщением биоактивными веществами, в частности макроциклическими соединениями, для контролируемого высвобождения лекарственных препаратов, биологически активных веществ.

На данном этапе реализации проекта поверхность пористых сплавов из никелида титана функционализирована макроциклическими соединениями на основе молекул бамбусурилы Bu[6]. Процесс синтеза бамбусурилы Bu[6] включал 3 этапа: получение 4,5-дигидроксиимидазолидинона-2 (DGI), получение 2,4-N-диметилгликолурилы (DMGU) и синтез бамбус[6]урилы. Структура полученного бамбусурилы Bu[6] была подтверждена с помощью ЯМР спектроскопии, ИК, ТГА и РФА методов. Бамбусурил Bu[6] был осажден на пористую поверхность никелида титана из раствора под действием различных физико-химических методов: метод погружения (окунания) в раствор без внешнего воздействия, ультразвуковой, вакуумный и микроволновой методы.

В зависимости от метода нанесения, пористые никелид титановые образцы были обозначены следующим образом: № 2ОК, № 2ВАК, № 2УЗ, № 2МИКР и № 3ОК, № 3ВАК, № 3УЗ, № 3МИКР. Пористые образцы №2 и №3 были выбраны для функционализации поверхности макроциклическими соединениями бамбусурилы Bu[6] на основе результатов первого этапа реализации проекта.

Исследования макроструктуры и характера распределения осажденных макроциклических соединений на основе бамбусурилы Bu[6] на поверхности пористых TiNi сплавов показали, что микроволновой метод оказался наименее эффективным. При микроволновом излучении не наблюдалось конгломератов молекул Bu[6] в сравнении с другими физико-химическими методами. На поверхности остальных пористых TiNi образцов, содержащих осажденные молекулы BU[6] после модификации поверхности методами окунания без внешнего воздействия, вакуумным и ультразвуковым, зафиксирована высокая плотность молекулярных соединений шестиугольной формы или близкой к ней. Их размер

варьируется от 2 мкм до 20 мкм. Образцы серии № 3 при сравнении с образцами серии № 2 имеют более плотное распределение молекул ВU[6] вне зависимости от метода нанесения.

При сравнении методов осаждения отмечено, что метод окунания обеспечивает наиболее равномерное распределение молекул ВU[6] на поверхности образцов. На образцах с молекулами ВU[6], нанесенными с применением ультразвука, прослеживается склонность к образованию агломератов ВU[6] на поверхности. Наибольшая плотность молекул ВU[6] характерна для образцов, где применялся вакуумный метод. Молекулярные соединения ВU[6] успешно покрывают как внешние, так и внутренние поверхности пор.

Пористые никелид титановые образцы (№ 2ОК, № 2ВАК, № 2УЗ) с функционализированной поверхностью исследовались с помощью ИК-спектроскопии. При сравнении ИК-спектра образца № 2ОК с ИК-спектром Вu[6] наблюдается взаимодействие поверхности TiNi с одной из карбонильных групп, т.к. наблюдается смещение полосы поглощения при 1679 см<sup>-1</sup> до 1698 см<sup>-1</sup>. Остальные полосы поглощения, наблюдаемые в ИК-спектре соответствуют Вu[6] - полоса поглощения при 1502 см<sup>-1</sup>, соответствующая группе СН<sub>3</sub>, с идентифицированными связями СН при 792 см<sup>-1</sup>. Деформационные колебания групп СН<sub>2</sub> идентифицируются в диапазоне 1200–1500 см<sup>-1</sup>. Полностью аналогичная ситуация наблюдается при рассмотрении образцов № 2УЗ. При рассмотрении образцов № 2ВАК наблюдается иная картина. В сравнительном спектре не наблюдается полос поглощения, относящихся к Вu[6]. Это связано с тем, что в вакууме наблюдалось обильное выделение воздуха из пор TiNi, следовательно раствор Вu[6] проникал лучше внутрь пор и осаждался там. Поэтому большая часть Вu[6] при использовании данного метода находится внутри пор образца TiNi. Следует отметить смещение полосы поглощения карбонильной группы Вu[6] на 19 см<sup>-1</sup> из значения 1679 см<sup>-1</sup> до 1698 см<sup>-1</sup>. Этот факт свидетельствует о взаимодействии бамбусурила Вu[6] с поверхностью TiNi.

На следующем этапе были рассмотрены пористые образцы TiNi (№ 3ОК, № 3ВАК, № 3УЗ) с функционализированной поверхностью, полученные в открытом реакторе с 10 ат.% инерта и пористостью 65 %. При рассмотрении ИК спектра образцов № 3ОК также наблюдается низкая интенсивность полос поглощения, что связано с большим размером пор TiNi, однако видны полосы поглощения, относящиеся к Вu[6]. Данный факт связан с высоким распределением и размером пор. При рассмотрении образцов, полученных ультразвуковым методом, отмечается повышение интенсивности полос поглощения. Это говорит о том, что при осаждении данным методом происходит непрерывное взаимодействие ультразвуком, который в свою очередь не дает более полно осесть вглубь пор и распределяет Вu[6] по поверхности более равномерно и полно. При рассмотрении образцов, полученных вакуумным методом, наблюдается полностью аналогичная картина. Интенсивность сигнала схожа с ультразвуковым методом. При взаимодействии вакуума остаточный воздух также выходил пор образца, но с меньшей интенсивностью. Это связано с размером пор в крупнопористом образце TiNi.

Также было подтверждено методом ТГА\ДСК наличие Вu[6] в составе пористых материалов. В конце эксперимента наблюдается прирост массы, связанный с окислением поверхности TiNi. В пересчете на массу образца для ТГА (79 мг) масса Вu[6] нанесенного на поверхность составила 0,25 мг. Т.к. концентрация раствора Вu[6] была пропорционально уменьшена для проведения анализа (относительно разницы полноразмерного скаффолда), то средняя масса Вu[6] на пористый образец из раствора составила 9,8 мг (65% от всего Вu[6] в растворе).

Исследование цитотоксичности пористых образцов никелида титана с использованием культуры клеток 3Т3 показало, что уровень токсичности всех образцов с бамбусурилом Вu[6], осажденными разными методами, составляет в пределах 32 %, что является низким показателем. При сравнении друг с другом наиболее токсичным действием обладали образцы № 2УЗ и № 3ОК с индексом цитотоксичности 28,3 % и 31,3 %. Наименее токсичным является образец № 3УЗ и № 3ВАК.

В проведенных исследованиях было отмечено, что все пористые образцы никелида титана независимо от метода осаждения макроциклических соединений на основе бамбусурила показали величину гемолиза эритроцитов не более 1,2 %, что согласуется со стандартами, выработанными в стандартах ГОСТ и ISO для биосовместимых материалов, контактирующими с кровеносной системой. Это значит, что образцы при взаимодействии всей поверхности биоматериала с клетками крови не повреждают мембраны красных кровяных клеток и не вызывают их гибель.

При исследовании образцов серии №2 установлено, что цитосовместимость образцов, полученных методами окунания и ультразвукового воздействия, выше контрольного и значимо ниже образцов, полученных вакуумным методом. На образцах, полученных ультразвуковым и вакуумным методами, отсутствует значимое количество погибших клеток и вступивших в апоптоз. Таким образом, наиболее высокую цитосовместимость показали образцы № 2ВАК среди образцов серии № 2. Среди образцов из серии №3 наиболее цитосовместимыми оказались образцы, полученные ультразвуковым и вакуумным методами, тогда как в случае метода окунания образцы обладают цитосовместимостью на уровне контроля. По результатам *in vitro* исследований можно отметить, что наиболее цитосовместимыми и наименее цитотоксичными являются образцы УЗ № 3, и ВАК № 3 и № 2. Следует отметить низкую цитотоксичность всех образцов, что и объясняет их хорошую биосовместимость.

С применением макроциклических соединений поверхность пористого материала получит новую функцию. Полученные в рамках реализации проекта результаты позволят разработать биосовместимый материал с подходящей микросредой для остеогенеза и контролируемого высвобождения биологически активных веществ, например, антибактериальных.